

肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态 中国指南(2015)

中国康复医学会

Chinese Association of Rehabilitation Medicine

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.01.023

收稿日期:2014-11-11

声明

中国康复医学会对此文件拥有所用权,并对此文件负责。

中国康复医学会(Chinese Association of Rehabilitation Medicine, CARM)

中国康复医学会是由全国康复医学工作者自愿组成的公益性、学术性群众团体。本学会弘扬“尊重知识、尊重人才”的社会风尚,倡导“献身、创新、求实、协作”的科学精神,坚持独立自主、民主办会和“百花齐放,百家争鸣”的方针;团结和动员全国康复医学工作者以经济建设为中心,实施科教兴国和可持续发展战略,促进康复医学事业的发展和繁荣,促进康复技术的普及和推广,促进专业人员的成长和提高,为卫生工作的改革与发展服务,为社会主义物质文明和精神文明建设服务。

引用本文件的方式:

未征得版权所有者的书面许可,本文的任何内容不得以任何方式(包括复印、以电子或其他形式保存,无论是暂时的还是意外使用)复制。如果要复制本文的部分内容,请先向出版人提出申请,征得版权所有者的书面许可。

编者

(除主编和主编助理,其他按姓名拼音排序)

励建安(主席和主编)

南京医科大学第一附属医院和江苏省人民医院康复医学科主任医师,教授,博士生导师

朱晓军(主编助理)

江苏省省级机关医院康复医学科副主任医师

敖丽娟

昆明医学院第二附属医院康复医学科主任医师,教授,硕士生导师

毕胜

中国人民解放军总医院康复医学科主任医师,教授

陈文华

上海交通大学附属上海市第一人民医院康复医学科主任医师,教授,博士生导师

崔利华

北京博爱医院神经康复科副主任医师

窦祖林

中山大学附属第三医院康复医学科主任医师,教授,博士生导师

李放

复旦大学附属华山医院康复医学科主任医师,硕士生导师

李建华

浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学中心主任医师,硕士生导师

李铁山

青岛大学附属医院康复医学科主任医师,教授,硕士生导师

刘刚

南方医科大学第三附属医院康复医学科,主任医师,硕士生导师

牟翔

第四军医大学西京医院康复理疗科主任医师,教授

肖农

重庆医科大学附属儿童医院康复中心主任医师,教授,硕士生导师

徐开寿

广州市妇女儿童医疗中心康复科主任技师,硕士生导师

燕铁斌

中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科主任医师,教授,博士生导师

杨卫新

苏州大学附属第一医院康复科主任医师,教授,硕士生导师

杨远滨

首都医科大学宣武医院康复医学科副主任医师,副教授,硕士生导师

尤春景

华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科主任医师,教授,硕士生导师

张志强

中国医科大学附属盛京医院康复医学中心主任医师,教授,博士生导师

赵新

成都市第三人民医院康复医学科副主任医师,副教授

审核

万新华

中国医学科学院北京协和医院神经内科主任医师、教授,博士生导师

胡兴越

浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科主任医师,硕士生导师

1 制定原则	(87)
2 痉挛状态及其临床治疗	
2.1 上运动神经元综合征与痉挛状态	(87)
2.2 流行病学	(87)
2.3 痉挛状态导致的临床问题	(87)
2.4 治疗痉挛状态的必要性	(88)
2.5 痉挛状态的治疗	(88)
3 肉毒毒素及其临床应用	
3.1 肉毒毒素基本知识	(88)
3.1.1 什么是肉毒毒素	(88)
3.1.2 肉毒毒素产品	(88)
3.1.3 作用机制	(89)
3.1.4 作用持续时间	(89)
3.1.5 继发无反应性	(90)
3.1.6 剂量	(90)
3.1.7 适应证和禁忌证	(90)
3.1.8 不良反应和安全性信息	(90)
3.1.9 药物相互作用	(90)
3.1.10 注意事项	(91)
3.2 肉毒毒素在痉挛状态中的使用	(91)
3.2.1 总体原则	(91)
3.2.2 使用肉毒毒素治疗痉挛状态的主要步骤	(91)
3.2.3 患者选择	(91)
3.2.4 治疗目标	(92)
3.2.5 靶肌肉选择	(92)
3.3 肉毒毒素注射的详细步骤	(92)
3.3.1 注射前的准备	(92)
3.3.2 注射计划和注射部位	(92)
3.3.3 注射前后的观察	(93)
3.3.4 注射记录	(93)
3.3.5 注射后处理	(93)
3.3.6 注射后的治疗	(93)

4 治疗有效性评估

- 4.1 目标达成情况·····(93)
- 4.2 损害的变化情况·····(94)
- 4.3 功能的变化情况·····(94)
 - 4.3.1 主动活动·····(94)
 - 4.3.2 被动活动·····(94)
- 4.4 参与的变化情况·····(94)

5 相关制度

- 5.1 注射者资质·····(94)
- 5.2 知情同意书·····(95)
- 5.3 医疗服务评价·····(95)
- 5.4 医疗机构·····(95)
 - 5.4.1 基本要求·····(95)
 - 5.4.2 基本条件·····(95)
 - 5.4.3 肉毒毒素注射培训·····(95)

6 附件

- 附件1 A型肉毒毒素局部注射知情同意书·····(97)
- 附件2 常见痉挛状态模式与A型肉毒毒素局部注射的效果·····(98)
- 附件3 肉毒毒素注射部位和剂量·····(99)
- 附件4 肢体痉挛状态A型肉毒毒素局部注射效果评估方法·····(103)
- 附件5 A型肉毒毒素局部注射记录表·····(106)
- 附件6 肉毒毒素治疗儿童脑性瘫痪肢体痉挛状态·····(108)

7 致谢·····(96)

8 主要参考文献·····(96)

摘要

本指南是在参考《英国国家指南:肉毒毒素治疗成人痉挛状态》、《美国评价:肉毒毒素治疗痉挛状态的循证回顾》和《A型肉毒毒素治疗成人痉挛状态的欧洲共识》等文献的基础上,综合我国康复医学专家的共同意见而形成的。

◆痉挛状态(spasticity)为目前较容易被各方面接受的泛指名词,定义是由上运动神经元损害之后的运动感觉控制障碍导致的,各种间歇或持续的非自主的肌肉活动。痉挛状态包括牵张反射亢进、协同运动、联合反应、屈肌反射增强和痉挛性肌张力障碍等上运动神经元综合征阳性征在内的异常肌肉活动。痉挛状态可导致各种问题,如疼痛、压疮、主动/被动活动受损、护理困难、外观受损,并进而影响活动和参与。痉挛状态的处理比较复杂。

◆局部肌肉注射肉毒毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)是治疗痉挛状态的良好方法,疗效确切,不良反应轻微。有大量循证 I 级证据说明,这种方法能降低过高的肌张力,并改善患者功能。

◆市场上有不同的 BoNT 产品,不同 BoNT 产品的生产工艺、配方、结构及分子大小都不同,且采用不同的生物鉴定方法,故不同的 BoNT 产品的剂量单位不可相互换算。不同的 BoNT 产品的疗效可能存在差异,不良事件的发生率可能不同。目前的临床证据显示:保妥适安全性良好,其引起的不良事件的发生与安慰剂无显著差异。近年来经改良的保妥适配方,不易引起免疫反应。

◆本指南目的是给专科医生提供参考,以便于合理使用 BoNT 治疗痉挛状态。

◆因临床研究的滞后,BoNT 在各国的适应证不尽相同。大多数国家包括中国的专家均认为:有经验的临床医生可以使用 BoNT 合理治疗痉挛状态。

◆只有在痉挛状态评价和治疗方面有经验的临床医生,才能使用 BoNT。其主要作用是降低注射肌的张力,易化注射肌的牵伸和延长,并有助于增加拮抗肌肌力。然而,只有配合物理/作业/矫形器等其他治疗,才能使上运动神经元综合征患者的功能发生更有意义的改善。因此,BoNT 不能单独使用,而是多学科综合疗法的组成部分。

◆选择合适的患者,制订明确、切实可行并且可测评的目标,对用 BoNT 治疗痉挛状态取得成效至关重要。治疗目标或为改善症状,或为改善主动功能,或为改善肢体的活动范围和减轻护理工作量。这些目标建议应记录于患者的病历中。每次注射 BoNT 时,都应评价治疗效果。

关键词 肉毒毒素;痉挛状态;指南

中图分类号:R49,R442.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-01-0081-30

1 制定原则

◆本指南的修订参考了《英国国家指南:肉毒毒素治疗成人痉挛状态》、《美国评价:肉毒毒素治疗痉挛状态的循证回顾》和《A型肉毒毒素治疗成人痉挛状态的欧洲共识》,以及其他肉毒毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)治疗痉挛状态的相关文献。本指南对2010版的中国指南举行了勘误和更新。

- ◆本指南尊重循证医学依据。
- ◆本指南由国内资深BoNT临床应用专家共同讨论、制定,并最终形成。
- ◆本指南适用于康复医学科,也可以作为其他学科应用的参考。
- ◆本指南作为临床应用的参考,不作为强制性的应用规范。

2 痉挛状态及其临床治疗

2.1 上运动神经元综合征与痉挛状态

由于下行皮质脊髓束持久性损害而造成的患者运动行为的改变,称为上运动神经元综合征(upper motor neuron syndrome, UMNS)。UMNS的运动行为改变包括阴性征和阳性征两种,阴性征改变包括:肌肉无力、运动灵活性丧失、运动控制和运动协调受损、易疲劳等。阳性征改变包括下述各种不同类型的肌肉过度活动^[1]。

- ◆紧张性和位相性牵张反射活跃(exaggerated tonic and phasic stretch reflexes)
- ◆拮抗肌的共同收缩(co-contraction of antagonist muscles)
- ◆联合反应(associated reactions)
- ◆增强的屈肌反射传入(flexors reflex afferent, FRA)
- ◆痉挛性肌张力障碍(spastic dystonia)

痉挛状态是上运动神经元综合征的阳性运动行为改变之一,其特征为速度依赖性的牵张反射亢进。在临床检查中,被动牵拉患者肢体时阻力增加,且随着牵拉速度的增快而增大(Lance 1980)。更为广义的痉挛状态,是指由上运动神经元损害之后的运动感觉控制障碍导致的,各种间歇或持续的非自主的肌肉活动。

在临床水平,肢体痉挛患者产生的被动运动阻力主要有来自两方面:

- ◆神经源性因素:由牵张反射活跃而导致的过度肌肉收缩。
- ◆生物力学因素:肌肉和其他软组织的僵硬和短缩。

2.2 流行病学

目前还没有关于痉挛状态患病率的准确数字,据估计全世界有超过1200万的痉挛患者^[2]。大约有1/3的脑卒中患者^[3-4]、60%重度多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者、75%重度创伤性脑损伤及60%脊髓损伤患者,会发生需要治疗的痉挛状态。其中大约有1/3的患者可能需要用BoNT治疗^[5]。

2.3 痉挛状态导致的临床问题

目前采用WHO倡导的ICF模型来描述痉挛状态对患者的不利影响(见表1)。在治疗痉挛状态时,不但要说明损害层面的变化,而且还要说明功能层面的变化。

主动活动,是指由患者自己主要用患肢完成一项

表1 痉挛状态的危害

ICF层面	问题	影响
身体功能与结构	痉挛状态	疼痛、疲乏 难以坐下,难以保持姿势
	躯干和肢体姿势异常疼痛	挛缩、压疮、畸形 痛苦,情绪低落 睡眠质量差
活动	主动活动丧失	活动能力下降 不能用肢体完成功能 难以进行性交
	被动活动丧失	难以自理,难以保持个人卫生 护理人员的负担加重
参与	以上任何一方面影响或全部影响	自尊心差,自我形象差 社交减少 对家庭关系的负面影响

功能任务的能力。

被动活动,是指由患者的护理人员完成的任务(如护理活动),或是患者用健侧肢体帮助患侧肢体完成的任务。

2.4 治疗痉挛状态的必要性

痉挛状态如果不治疗,就会发生恶性循环,受累肌群没有力量对抗痉挛性张力障碍所致收缩,结果造成肢体姿势异常,从而导致软组织缩短,收缩的肌肉发生进一步的生物力学变化。这些变化进而可阻碍肌肉的伸长,进一步加重张力障碍。及早治疗痉挛状态可避免继发不良的代偿和功能损害,以及避免丧失活动和参与活动的的能力。

2.5 痉挛状态的治疗

痉挛状态的治疗目标是促进康复、提高ADL能力、保持肌肉长度、维持肢体的正常位置、防止发生继发性软组织缩短以及减轻疼痛。主要治疗方法是牵拉肌肉,在两次理疗和手法治疗的间隔期打夹板/戴矫形器,可以长期保持肌肉的伸展状态^[5]。

注射BoNT有助于进行上述肌肉牵拉治疗,BoNT能够使目标肌肉出现暂时的无力和松弛,从而在牵拉这些肌肉时比较容易,因此可以减轻造成痉挛状态的神经源性因素和生物力学因素。但是,一定要牢记,BoNT本身只能减轻造成痉挛状态的神经源性因素。因此,用BoNT治疗痉挛状态要想取得成功,就必须具备两个关键的条件:

- ◆肌肉过度活动必须相当明显;

- ◆注射BoNT后必须进行恰当的牵拉治疗和/或打夹板,以达到最大的肌肉松弛。

患者因痉挛状态出现功能问题或护理问题时才需要治疗。因此,临床医生应首先考虑痉挛状态是不是确实有害,并考虑治疗对患者的功能产生的影响。其次,需根据痉挛状态类型选择治疗方式。痉挛状态可分为局灶性、多灶性、区域性和全身性。治疗方式分外周性和中枢性,前者如局部使用BoNT、石炭酸水溶液等神经溶解剂或骨科矫形术,后者如口服抗痉挛状态药物、使用巴氯芬泵或进行神经外科的背根切断术。外周策略是局灶性和多灶性痉挛状态的合理治疗方式。区域性痉挛状态的处理则可以结合区域性和中枢性方式。全身性痉挛状态则主要考虑中枢性治疗方式。

痉挛状态的处理比较复杂,需要多学科综合治疗小组与患者及其家人/护理人员合作进行。多学科综合治疗小组包括下列人员:①专科医生,如康复专科医生、神经内科医生、老年病科医生;②护士/专业护理人员;③治疗师,如理疗师、作业治疗师;④其他人员,如康复工程师、矫形器制作师。见图1。

BoNT治疗是局灶性痉挛状态的首选治疗,BoNT治疗旨在减轻症状、改善功能及预防恶化,以实现更好的康复目标,BoNT的使用要与恰当的物理治疗及其他抗痉挛的合理措施同时进行。

3 肉毒毒素及其临床应用

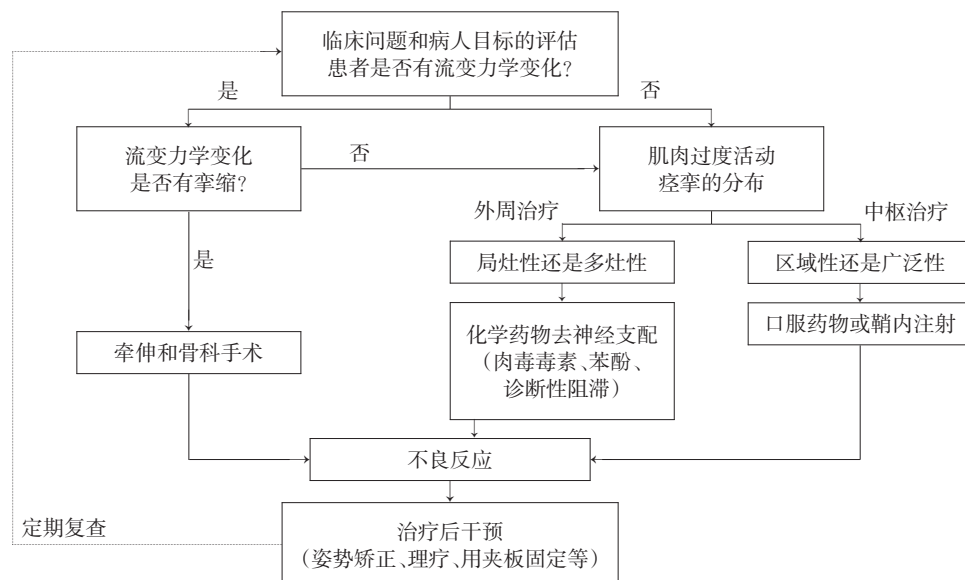
3.1 肉毒毒素基本知识

3.1.1 什么是肉毒毒素:BoNT是肉毒梭状芽孢杆菌在生长繁殖过程中产生的一种细菌外毒素。肉毒梭状芽孢杆菌是一种厌氧菌,其孢子存在于土壤中,与产生破伤风毒素的细菌属同一科。根据毒素抗原不同,分为A、B、C、D、E、F、G等7个抗原型,其中A型毒力最强。

3.1.2 肉毒毒素产品:目前国际上主要商用BoNT产品有Botox®保妥适®(Allergan),衡力(兰州生化),Dysport(Ispen),Xeomin(Mertz),Neurobloc/Myobloc(Solstice);目前国内被批准上市的产品只有进口的保妥适®和兰州的衡力。

除Neurobloc/Myobloc®外,其他都是A型BoNT。虽然属于同一类型的BoNT,但由于每个产品的生产

图1 UMNS的治疗模式



摘自 Bames M et al. The Management of Adults With Spasticity Using Botulinum Toxin: A Guide to Clinical Practice. London, England: Royal College of Physicians; 2001.

工艺、配方、结构及均匀程度不同,故不可认为剂量单位标识相同的BoNT产品之间是等效的,国际上还没有公认的换算不同BoNT产品剂量单位的方法。从2009年4月起,美国食品药品监督管理局要求每个厂家的BoNT产品均需有自己的通用名,A型BoNT只是一类产品的名称,而非通用名。目前在中国药监局批准的说明书中,A型BoNT仍然作为通用名。

由于生物制品的复杂性和不均一性,使得不同的BoNT产品的作用效力和弥散系数有所不同,每个申报的生物制品都需要有自己的疗效和安全性数据;也就是说,用任何一种生物制品所得到的数据集不能用于支持另一种产品的审批。

3.1.3 作用机制:BoNT通过防止神经末梢突触前膜内乙酰胆碱的释放而阻滞神经肌肉接头处神经冲动传递。BoNT进入神经末梢后,裂解SNARE的蛋白复合体。SNARE蛋白复合体是负责神经递质囊泡和神经末梢细胞膜对接和融合,融合后导致神经元向胞外分泌神经递质。SNARE是由突触囊泡蛋白、突触相关蛋白(SNAP-25)、突触融合蛋白组合的突触融合复合体。A型BoNT裂解SNAP-25,C1型和E型BoNT也是裂解SNAP-25,但其裂解部位与A型的裂解部位不同。其他肉毒神经毒素血清型(如B,D,F和G型)裂解突触囊泡膜蛋白(也叫突触小泡蛋白),血清型C1还可裂解另一种蛋白,叫突触融合蛋白。

最近的研究显示:A型BoNT尚可作用于感觉神经元,通过类似的机制减少谷氨酸和某些神经肽类神经递质如降钙素基因相关肽和P物质的释放,从而阻止疼痛信号从外周向中枢神经系统的传导。

BoNT的作用通常是可逆的,其在神经末梢内逐渐降解、失活。起先,乙酰胆碱释放缺失导致新轴突发芽再生。随后,这些发芽再生的轴突可形成新的神经肌肉接头,开始释放乙酰胆碱。动物实验显示:轴突芽生最终消退,原来的神经肌肉接头重新恢复活性。

3.1.4 作用持续时间:BoNT在注射后12小时内由神经肌接头摄取,激活状态下的神经肌肉接头比静息状态下的神经肌肉接头更易于吸收BoNT。经过4—7天或更长时间逐渐产生临床作用;BoNT对突触传递影响所持续的时间大约是12—16周,有时更长;在停用BoNT后,无力的肌肉可逐渐恢复其活性。这种可逆性既是优点也是缺点;当注射BoNT后发生不良反应时有益,但在需要反复注射以延长作用时间的情况下是不利的。

3.1.5 继发无反应性:作为一种生物大蛋白,如频繁、大剂量注射 BoNT,可导致患者体内产生抗体而对 BoNT 产生继发性无反应。因此一般建议重复注射间隔的时间不要少于3个月。

国外的数据显示:保妥适®旧的配方和 Dysport 产生抗体的发生率在3%—10%。1997年保妥适®改良了配方,荟萃分析显示,目前的保妥适®配方,形成抗体是很罕见的事件(1/191例成年人),2240例患者抗体形成率0.49%^[6]。

3.1.6 剂量:BoNT的剂量用单位(U)表示,虽然定义相同,但生物制品本身的不均一性及测试方法不尽相同,各产品的剂量相互之间不能换算。所以说明剂量时一定要注明具体产品。

对于保妥适®,成年人一次注射的安全剂量是600U,每个注射位点建议不超过50U。

3.1.7 适应证和禁忌证:BoNT有广泛的适应证,但本共识所涉及的仅为UMNS造成的肌肉过度活动;这种过度活动是动态性的,仅存在静态挛缩并不是BoNT的适应证。

BoNT的禁忌证包括已知对BoNT及配方中任一成份过敏者,重症肌无力或Lambert-Eaton综合征患者,及拟注射部位感染者。

其他特别警告和注意事项的完整内容,可查看完整说明书或向厂家索取资料。保妥适®由美国Allergan公司生产进口,其生产厂商在中国的代表企业为艾尔建信息咨询(上海)有限公司;衡力由兰州生物制品研究所生产并销售。

药物对妊娠的影响:尚无充分的孕妇用药的资料。动物试验表明本药具有生殖毒性,但这种潜在危险对于人类的作用尚不明确。孕妇使用时应权衡利弊。

药物对哺乳的影响:尚不明确本药是否从乳汁分泌。不推荐哺乳期妇女使用本药。

3.1.8 不良反应和安全性信息:严重不良事件罕见,但可发生轻度、一过性的不良反应。不良反应与BoNT弥散到邻近和远端组织相关,不同产品的弥散度是不同的,因此不同产品的安全性是不同的。

临床试验显示,用不同剂量的保妥适®(75、100和300U)治疗上肢痉挛,各组在不良事件方面没有差异。用单剂保妥适®400U注射到腓肠肌中耐受性良好,没有影响邻近肌肉的证据。一项对37个研究的荟萃分析证实保妥适®在安全性方面表现良好。

不良反应一般最常发生于注射后2—4周,且都有自限性。相同剂量、相同注射方式可产生不同的结果,即使在几次似乎完全相同并且有效的注射后,也可能发生不良反应。所以临床医生要与患者和家属沟通可能发生的不良反应,并采取措施,调整以后的注射,尽量减少或避免这些不良反应。报告的不良反应有:

◆局部肌肉无力:因毒素弥散邻近肌肉所致。

◆吞咽困难:主要见于颈部或上肢近端周围大剂量注射的情况下。但是,要注意的是,脑损伤或卒中患者的吞咽反射可能会受损,因此有吞咽障碍的患者在进行较大剂量的BoNT注射时要尤其谨慎;

◆呼吸衰竭:在成年人中没有报告过,但是在脑瘫儿童中有过个案报道。从理论上讲,大剂量治疗时有这种风险。对于有严重神经肌肉抑制的患者,在制定注射计划时,要考虑到这种风险;

◆自主神经功能障碍:即使有,也几乎没有什么明显的临床表现。但是,与上述情况相同,对于可能已经有一定程度自主神经功能障碍的患者,如某些帕金森病或糖尿病患者,也要谨记他们有发生自主神经功能障碍的风险;

◆“流感样”症状:最长达1周。可发生于注射后第一个月内的某些时间点,但都为一过性,属于轻度不良反应;

◆皮疹及过敏反应:有文献研究报道,不含明胶的保妥适®无皮肤过敏反应发生^[6];

◆臂丛神经炎:很罕见;

◆味觉改变。

3.1.9 药物相互作用:氨基糖苷类抗生素或阿奇霉素,或其他影响神经肌肉传导的药物(如筒箭毒碱型肌松

剂),可加强本药的作用,使用本药期间应禁用上述药物。

3.1.10 注意事项:使用BoNT产品前,请仔细阅读产品的说明书并严格按照厂家所推荐的方法配制和储存药品。

3.2 肉毒毒素在痉挛状态中的使用

3.2.1 总体原则。

- ◆BoNT只能作为多学科综合治疗痉挛状态的组成部分,使用BoNT时必须结合应用其他康复计划;
- ◆BoNT应该用于解除局部痉挛状态所致具体功能限制(即与具体的功能问题有关的肌肉过度活动,只累及数块肌肉);
- ◆用BoNT治疗不能恢复已丧失的功能,除非该功能的丧失是因为拮抗肌过度活动造成的;
- ◆急性期痉挛状态的BoNT应用:BoNT可以对某些急性神经系统疾病(如卒中)的患者产生长期益处。如果在康复早期使用得当,就可预防因痉挛状态和肢体制动的综合作用所致的软组织短缩。这可能有助于防止功能失用,并有助于神经系统功能的恢复。
- ◆BoNT长期应用:对于重度且长期的痉挛状态患者,治疗重点更多要放在控制症状或改善被动活动上(如减轻疼痛、使用夹板)。例如,重度屈指畸形可引起疼痛,影响手的卫生,造成皮肤损害。这些患者可能要用BoNT反复治疗数年。在注射间期要认真进行物理治疗/作业治疗,这样有助于减少BoNT治疗的次数,降低继发性无效的概率。

3.2.2 使用肉毒毒素治疗痉挛状态的主要步骤。

- ◆第1步:考虑用BoNT以前。制订行之有效的康复治疗计划,解除所有伤害性刺激及痉挛状态诱发因素。
- ◆第2步:患者选择。要求有局灶性痉挛状态、多灶性痉挛状态及部分区域性痉挛状态,具有明显肌肉活动过度。
- ◆第3步:多学科综合治疗小组达成一致。多学科综合治疗小组应对痉挛状态的总体治疗策略、靶肌肉治疗的优先次序、后续治疗计划及评价治疗效果的方法达成一致。
- ◆第4步:注射BoNT。靶肌肉的定位可选用下列方法:EMG或神经/肌肉电刺激器,超声或CT等影像技术定位。徒手定位是上述定位注射的基础,仅徒手定位不易精确注射。
- ◆第5步:随访。
 - 7—14天后复查,判断是否需要使用夹板、矫形器;
 - 4—6周评估治疗效果及患者的状态;
 - 3—4个月评估功能性结果,制定进一步治疗计划。
- ◆第6步:记录。
 - 明确说明治疗目标是否达成一致;
 - 与这些目标相对应的基线值测评;
 - BoNT产品的稀释、剂量以及注射的肌肉;
 - 随访治疗计划;
 - 对治疗效果和重复测定值的评价;
 - 进一步治疗计划。

3.2.3 患者选择:正确选择患者是有效治疗痉挛状态的关键所在。患者必须有肌肉过度活动的证据且适合使用外周策略。明确下列问题将有助于帮助判断:

- ◆该患者的主要功能障碍,采用BoNT治疗的有效性。
- ◆功能障碍与痉挛状态的关系,确定责任肌肉。

◆痉挛状态对功能性活动的影响,如腹部痉挛状态是否影响呼吸能力;手痉挛状态是否让患者经常洒汤、书写困难;躯干痉挛状态是否影响患者操作轮椅;伸肌或屈肌痉挛状态是否使关节固定并妨碍转移。痉挛状态对夜间睡眠的影响,以及是否引起疼痛和其他并发症。

- ◆BoNT治疗的合理性,排除BoNT注射禁忌证。
- ◆确定治疗目标,患者与综合治疗小组对治疗目标达成一致。
- ◆确定负责注射后病情监测,以及相应的PT/OT的人员。
- ◆评价治疗效果,选用合适的评定指标。
- ◆患者或其监护者对BoNT治疗的意见。

3.2.4 治疗目标:首先要考虑治疗所产生的结果。在某些情况下,主动的功能性目标可能是适当的,但是,增强被动活动或避免损害加重也可能比较重要。一些常见的治疗目标如下:

- ◆缓解症状。缓解疼痛、改善睡眠、降低痉挛状态和不自主运动,如联合反应的频率。
- ◆改善主动活动,提高下列活动能力。移动能力,如移动的速度、稳定性、效率和姿态,以及持续行走或辅助下行走的时间;转移能力,如从椅子到床,再从床到椅子;灵巧性和伸手拿东西的能力;自理能力,如清洗、穿衣的能力,进食的能力,性活动能力。
- ◆改善被动活动,减轻护理负担。减轻移动、护理和调整位置的困难,减轻常规的日常护理(如会阴部卫生、穿衣)负担。
- ◆避免损害加重。预防挛缩和畸形,便于使用矫形器/夹板;优化姿势和坐姿。
- ◆容貌和姿势。改善身体形象,使衣服尽量合身。
- ◆提高常规康复措施的效果。优化治疗效果,减少治疗痉挛状态的全身用药,体现手术治疗的必要性。

3.2.5 靶肌肉选择。靶肌肉选择原则:①找出问题的原因是制定治疗计划的根本所在。区别痉挛状态和肌肉无力至关重要,虽然它们都能引起肢体畸形,但是其治疗却大不相同;②痉挛状态通常会涉及几块肌肉,综合治疗小组要根据预定治疗目标,考虑哪些肌肉在活动中占主导地位;③对肌肉选择和治疗的次序,负责治疗的临床医生与多学科综合治疗小组要达成一致。④主要功能障碍累及的肌肉及表现,详见附件2;具体的注射部位和参考剂量,详见附件3。需要注意的是,该表所列为保妥适®剂量,对其他BoNT产品不一定适用。

3.3 肉毒毒素注射的详细步骤

3.3.1 注射前的准备。

患者的准备:①应使患者加强对BoNT的认识,了解BoNT的性质、作用、不良反应,以及注射后可能达到的效果。②用BoNT治疗前,要与患者及其家人讨论治疗目标和预期效果,并达成一致。可采用目标达成量表(goal attainment scale, GAS)逐步讨论出切实可行的目标。③临床医生要向患者、患者家人或其护理人员说明治疗会产生什么结果,要注射哪些肌肉,注射几次,有哪些潜在益处和不良反应,以及综合治疗小组提出的建议的重要性。如果患者要在社区进行治疗,则需要尽可能联系当地的治疗小组。④负责治疗的临床医生一定要先征得患者的知情同意,然后才能注射,负责治疗的临床医生还一定要考虑到相应的伦理问题。

药品的准备:①未开封的保妥适®应保存在2—8℃的环境中。一旦配药后,保妥适®在2—8℃的冰箱中最长可保存24小时。其他产品的保存及运输方法参见该产品的说明书。②用注射用生理盐水稀释本品。稀释比例可参考药品说明书。③建议在铺有带塑料衬垫的纸巾上进行稀释操作和注射器准备,以防液体外溅。本品会由于气泡或类似力量的振动而变性,所以应使稀释液通过瓶中负压被缓慢吸入。如果瓶中无真空负压抽吸稀释液,应废弃该瓶药物。本品配制后应无色至略显黄色、不含杂质的透明液体。本品只能单次使用,剩余溶液应丢弃。

3.3.2 注射计划和注射部位。

- ◆注射计划和注射部位由临床医生确定,确定时要与综合治疗小组讨论。

◆可根据体表解剖知识确定注射位点,并根据徒手反向牵拉加以确定。之后,可根据下述方法,确保能够准确找出注射部位。这些方法包括:使用EMG了解有无肌肉活动来确认注射部位;通过电刺激引起目标肌肉“收缩”来确定注射部位;使用超声等影像技术。什么是最佳注射技术尚无定论。某些便携式设备兼有EMG和电刺激定位两种方式,可能是较好的选择。对特定肌肉用超声定位也可能是较好的选择,如跖肌。

◆理论上最佳注射部位是运动终板。一些肌肉的终板定位已经明确,可查阅相关文献。但实际上BoNT可从注射部位向周围小范围扩散,因此将BoNT注射到靶肌肉的肌腹也可。

◆小肌肉和中等大小的肌肉,通常只要将BoNT注射到肌腹中就可产生疗效,这可能是因为BoNT对胆碱能神经具有高亲和力,往往可“找出”活跃的神经肌接头的缘故。但是对于有相互清楚边界的肌肉块组成的肌肉,如股四头肌,则建议每块肌束单独注射。

◆对于肌纤维横向平行排列的肌肉,最好进行肌腹横向的数个部位注射;对于肌纤维纵向排列的肌肉,则最好沿纵向在数个部位注射。

◆理想的注射点数尚无统一观点。目前公认保妥适单点注射的最高剂量为50U,如超过50U就需要增加注射点数。

3.3.3 注射前后的观察:注射BoNT前要确认患者是否合适注射。注射后要有适当观察,以便在发生过敏反应时及时处理。注射后不宜进行注射部位的局部按摩。

3.3.4 注射记录:记录内容应包括治疗目标、功能评定、BoNT的产品名、剂量、稀释情况、注射的靶肌肉、后续治疗计划和不良反应等,可参考附件5。

3.3.5 注射后处理:注射后的评定:综合治疗小组成员要对治疗效果,以及目标达成情况进行评价和回顾分析,要不断监测BoNT的治疗效果,以利于再次注射。评定可在下述注射后的时间进行:

◆7—14天:目的是评价是否需要用夹板/矫形器及其他治疗措施;

◆4—6周:是正式的随访评价,以确定有没有达到治疗目标,发现所有的不良反应,并确定患者对注射后的治疗方案的依从性。

◆3—4个月:确定是否需要重复BoNT治疗。

3.3.6 注射后的治疗。

①进行UMNS的其他康复治疗;指导患者进行合适的牵伸和主动活动;

②进行注射肌的练习和(或)电刺激;由于活跃的神经肌接头比静息的神经肌接头更易于吸收BoNT,因此可以视具体情况,对所注射的肌肉采用强制性运动疗法或电刺激,来提高BoNT的治疗效果;

③使用矫形器/夹板,包括热塑夹板、石膏、充气夹板和动态夹板。使用矫形器/夹板/系列石膏,可以长期牵拉肌肉,与BoNT一起使用时,可更好地拉长肌肉,纠正和预防挛缩,最大程度地增强功能。

4 治疗有效性评估

对于BoNT注射治疗痉挛状态效果的评估,可以参考ICF分类,评定有如下几个方面,具体量表请参见附件4。

4.1 目标达成情况

目标达成情况采用目标达成量表(GAS)来进行评估,GAS是一个较成功的量表,能够记录患者是否成功实现至关重要的目标。对于需要采用多维度、个体化策略制定治疗计划和评价治疗效果的一些临床问题,用这个量表比较合适。

该量表已成功用于评估痉挛状态治疗中临床上发生的重要变化。

GAS按5分制评定,然后用标准公式将评分合并成一个总分(见附件4)。

4.2 损害的变化情况

改良 Ashworth 量表(见附件4)和 Tardieu 量表(见附件4)是较常用的痉挛状态评定量表。改良 Ashworth 量表显示肌张力的分级,虽然应用广泛,但是其效度、信度和敏感性有局限性。不过,这个量表在一定程度上可说明肌张力的变化。关节活动度和解剖距离(如髌内收肌注射后测量膝间距离)可作为痉挛状态评价的补充方式。Tardieu 量表和改良 Tardieu 量表由脑瘫儿童的评估发展到脑卒中后肢体痉挛的评估,日益受到重视。

感觉疼痛或肌肉僵硬,是痉挛状态的常见症状,最令患者痛苦。使用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS),或其他文字表述和图示量表,有助于对疼痛变化进行客观评价。对于 VAS,垂直方向的标尺可避免因单侧忽略而造成的评价失真。有些患者可能觉得用文字描述的评定量表较容易报告自己的疼痛情况,如“无-轻度-中度-重度”,或诉说疼痛“是相同、好些还是加重”。

对有认知问题、沟通问题和视空间障碍的患者进行症状评价时,应注意采用患者看得懂的量表形式。对缺乏语言表达和数字表达能力的患者,也许能够用经过适当改编的图示评定量表(如疼痛强度量表:参见附件4)。在损害比较严重时,可请求言语治疗师或心理医生提供帮助。另外,痉挛状态可造成皮肤、骨骼和其他软组织的不良后果及相应症状,需做相应评价。例如当严重的屈指畸形造成皮肤浸渍时,可利用影像进行记录和比较。

4.3 功能的变化情况

4.3.1 主动活动:总体指标如 Barthel 指数或功能独立性评价量表。在患者的肢体本身有选择性自主运动能力、但痉挛状态限制了主动活动(如影响了运动质量和速度)的情况下,可以用局部运动功能评定来进行评价。常用的上肢局部功能评定方法包括 Frenchay 上肢活动检查(Frenchay arm test)、上肢动作研究量表(action research arm test, ARAT)和九孔柱试验,常用的下肢局部功能评定方法包括功能性步行量表、10m 行走时间(或6分钟行走距离)和步态分析。

4.3.2 被动活动:主动活动恢复的可能性往往较小,但改善被动活动,如减轻患肢的护理困难、减少护理时间,或减少护理所需人数,还是能得到某些益处。评价被动活动的方法包括:用文字描述或直观模拟的方法评定“减轻护理困难”的情况;确定护理工作所需时间,如穿衣/清洗所需时间;用正式的量表评价患者的依赖性 or 护理人员的负担,如 Leeds 手臂痉挛影响量表。

4.4 参与的变化情况

总的来说,用评价患者总体健康状况或生活质量的量表来评价 BoNT 治疗是否有效,是不理想的方式。还是要设法了解患者的体验,方法包括:

- 用一些文字描述的评定量表或直观模拟评定量表对受益进行总体评价;
- 患者和护理人员的满意度问卷调查;
- 目标达成情况评定,特别要权衡参与目标对患者的重要性。

5 相关制度

5.1 注射者资质

使用 BoNT 技术的临床医生必须经过具备培训资质的机构进行系统的 BoNT 理论和注射技术培训并通过考核。治疗小组成员中应至少有一名具备 BoNT 注射资格的临床医生负责,以保证患者在注射过程中或注射后发生紧急情况时,能提供及时、有效的医疗处理方案。BoNT 注射人员经过培训后要具备的主要能力参见表2。配制 BoNT 稀释溶液的操作,应该由临床医生或护士按照药物说明书执行。

表2 BoNT注射人员要具备的主要能力

要具备的知识	要具备的技能
◆BoNT的定义 ◆痉挛状态的定义 ◆痉挛状态对患者、护理人员及康复过程的影响 ◆BoNT治疗痉挛状态的机制 ◆不良反应 ◆用BoNT治疗的依据 ◆相关功能解剖 ◆鉴别痉挛状态和挛缩或软组织短缩 ◆医疗条件配备: - 理疗、矫形器/夹板的作用 - 发展业务,获取资金 ◆建立和开展BoNT医疗服务	◆选择患者 ◆评估患者 ◆沟通和协商能力 ◆确定目标肌肉 ◆肌电图、电刺激器或超声波仪引导下注射的技术 ◆注射后随访 ◆运用和解释治疗效果的测评指标,包括评定目标达成情况

5.2 知情同意书

注射BoNT前必须征得患者或其监护者的同意,知情同意书详见附件1。

5.3 医疗服务评价

进行BoNT治疗应该具备的要求包括:有简单明了的记录,记录样式可详见附件5;签署知情同意书;进行标准化评定,包括疗效评定;有相应的患者和护理人员须知;妥善安排随访;有明确的痉挛状态治疗服务支付机制。

医疗审查评价应包括:医疗文件和记录的质量;遵循指南/共识的情况,如治疗措施和随访的合理化程度,是否签订知情同意书,等等;治疗效果,特别是达成治疗目标的情况;不良事件的记录。

5.4 医疗机构

5.4.1 基本要求。

开展BoNT技术的医疗机构必须具备相应资质;

取得BoNT注射资质的人员可以开展专科范围内的BoNT技术;

对于已经取得BoNT注射资质的临床医生,应定期接受相关培训,以提高技能和知识;

医疗机构应使用国家食品药品监督管理局批准的[药准字]BoNT注射产品。

5.4.2 基本条件。

临床医生要接受过神经系统疾病康复和痉挛状态治疗的全面培训,还必须接受过专门的BoNT治疗培训;

要组建综合治疗小组,其职责包括选择合适的患者进行BoNT治疗;BoNT注射后有针对性的PT/OT;能够提供恰当的夹板/矫形器;非康复科要与其他转诊的康复科建立良好的联系;必要时可以提供相应的外科(如骨科和神经外科)会诊;

有适当的注射环境,如场地、设备和辅助人员配备;

有条件可开设BoNT专门注射门诊。其优点为:评价更方便,更经济有效;便于综合治疗小组随访;最大程度地减少BoNT的浪费;能够更熟练地使用定位设备辅助注射;经过培训的门诊护理人员可以协助综合治疗小组对患者进行医疗服务。

5.4.3 肉毒毒素注射培训:注射BoNT的临床医生要接受过相应的培训,并能够提供具有相应能力的证明。培训的形式主要为监督下的临床实践,有条件时有正式的认证课程作为补充;

有相应的培训计划,确保所有相关人员都能接受培训,都能掌握最新的信息和技术;

有正式的培训效果评价方法,确保医疗专业人员能够获取必要的知识,具备必要的经验,掌握必要的技能,以正确实施BoNT治疗,提供合理的医疗服务;

培训方式包括:被批准的短期讲座和实践示范课程;暂调到开展BoNT治疗的医疗中心,或在擅长于痉

挛状态治疗和BoNT应用的医生的监督下工作。

最低培训要求:参加正式BoNT培训课程(有发放的资质证书);学习至少5例有上肢痉挛状态相关问题的患者和至少5例有下肢痉挛状态相关问题的患者的评估,以及相应的BoNT治疗方法;能够使用相关设备,如EMG、电刺激器或超声波仪。

6 附件

- 附件1 A型肉毒毒素局部注射知情同意书
- 附件2 常见痉挛状态模式与A型肉毒毒素局部注射的效果
- 附件3 肉毒毒素注射部位和剂量
- 附件4 肢体痉挛状态A型肉毒毒素局部注射效果评估方法
- 附件5 A型肉毒毒素局部注射记录表
- 附件6 肉毒毒素治疗儿童脑性瘫痪肢体痉挛状态

7 致谢

本文件编写得到艾尔建中国公司提供的资助,中国康复医学会对此文件拥有所有权并对此文件负责。

8 主要参考文献

- [1] Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(4): 855-83, vii—viii.
- [2] Lapeyre E, Kuks JB, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments [J]. NeuroRehabilitation, 2010, 27(2): 193—200.
- [3] van Kuijk AA, Hendricks HT, Pasman JW, et al. Are clinical characteristics associated with upperextremity hypertonia in severe ischaemic supra-tentorial stroke [J]. J Rehabil Med, 2007, 39(1):33—37.
- [4] Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, et al. Prevalence of spasticity post-stroke[J]. Clin Rehabil, 2002, 16(5): 515—22.
- [5] Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, et al. A randomised controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury [J]. Clin Rehabil, 2005, 19(2):117—125.
- [6] Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with on a botulinum toxin A across multiple indications [J]. Mov Disord, 2010, 25(13): 2211—2218.

附件1 A型肉毒毒素局部注射知情同意书

省/市: 医院: 科别:

姓名: 性别: 年龄:

住院号/门诊号: 身份证号:

住址: 电话:

临床诊断:

拟行检查/治疗项目:A型肉毒毒素局部注射治疗

同意使用A型肉毒毒素商品名:

注射部位: 上肢 下肢 其他

估计用量: _____ U(单位)

治疗目的:缓解肌痉挛,改善症状和功能

适应证:A型肉毒毒素主要应用于局部肌张力异常增加的治疗,可用于上运动神经元综合征、痉挛性斜颈、眼睑痉挛、面肌痉挛、Meige综合征、构音障碍、书写痉挛、咬肌痉挛以及其他符合A型肉毒毒素注射治疗的疾病。

禁忌证:肢体软瘫、神经肌肉接头传递障碍性疾病(如重症肌无力)、妊娠及哺乳期,发热期或正使用氨基类抗生素,有肉毒毒素过敏史等。

本项治疗经国内外多年的临床应用及严格的临床实践已证实有较高安全性并被较广泛应用,只要你和医务人员配合,一般均能顺利完成。但因患者健康状况、个体差异及某些不可预测的因素,在A型肉毒毒素局部注射过程中及注射后,可能出现以下副作用:

- 1.注射区域酸胀不适,局部麻木感、疼痛(可短期缓解);
- 2.注射部位局部出血、感染;
- 3.注射周围肌群无力,可影响呼吸和吞咽(此副作用全部或大部分可逆转);
- 4.过敏,流感样症状;极少数患者出现严重的过敏性反应;
- 5.肉毒毒素注射治疗无效;
- 6.其他少见及难以预测的副作用。

出现副作用的治疗对策:

A型肉毒毒素局部注射治疗一般在4—7天内起效,缓解痉挛状态的作用维持3—6个月。其副作用(局部肌无力症状)一般随药效的消失而消失。医生应按医疗操作常规认真准备,仔细观察和操作,最大限度地避免副作用的发生,一旦出现副作用,应采取相应的治疗措施。

患者应该利用肉毒毒素发挥作用的疗效维持期,进行有效的综合康复治疗,以达到最佳治疗效果。

治疗同意书

医生已将治疗的目的及可能发生的情况向我们做了详细说明,我们已经充分理解其含义,同意施行A型肉毒毒素局部注射治疗。

同意人签名:

医师签名:

同意人与患者关系:

同意人身份证号:

日期:

日期:

附件2 常见痉挛模式及A型肉毒毒素局部注射的效果

动作模式	可能累及的肌肉	功能障碍表现	注射后效果
上肢			
肩内收、内旋	胸大肌 背阔肌 大圆肌 肩胛下肌 菱形肌	取物困难,可能影响穿衣、进食、修饰、个人卫生等;可能出现肩痛、皮肤溃烂及腋臭。	改善坐姿; 减轻穿衣困难; 有助于腋窝卫生; 提高平衡能力和步态的对称性; 减轻肘和手的痉挛状态。
肘屈曲	肱二头肌 肱肌 肱桡肌	伸手、穿衣和伸手取物困难。 严重者影响个人卫生,皮肤溃烂。	改善屈曲畸形; 改善伸肘功能。
前臂旋前	旋前圆肌 旋前方肌	影响日常生活活动如取物、洗脸、使用汤匙等。	改善前臂及手的功能。
屈腕和握拳	尺侧和桡侧腕屈肌 指浅和指深屈肌 拇长屈肌	导致抓握或操纵物件困难; 可影响穿衣及个人卫生。	保持手掌皮肤卫生; 提高抓握、放松能力。
拇指内收于手掌	拇对掌肌 拇收肌 拇短屈肌 第一骨间背侧肌	影响手掌的清洁和干燥、指甲的修剪,可导致皮肤溃烂; 抓握时拇指功能受限,可影响手夹板的使用。	提高抓握能力。
下肢			
下肢内收	大收肌 长收肌 短收肌	下肢内收致身体重心不稳, 影响会阴部卫生及性生活。	改善“剪刀步态”; 便于保持会阴部卫生; 便于插入导尿管;改善性生活质量。
髋屈曲畸形	腰大肌 髂肌	步长短,步行无效率,能耗大;影响行走功能; 影响会阴部护理。	改善负重、承重能力;改善坐姿; 改善步态模式。
膝伸肌群痉挛	股四头肌	影响坐姿(不能屈膝)、上下楼梯和步态。	改善坐姿(注意:可能会使坐站转移以及站立不稳和步态)。
膝屈曲畸形/痉挛	股薄肌 半腱肌 半膜肌 股二头肌	步行时能耗增加;影响坐姿; 体位转移困难。	改善负重能力; 改善行走模式。
马蹄内翻足	腓肠肌 比目鱼肌	导致足外侧缘疼痛,胼胝形成,可能使皮肤破损; 步行时影响肢体稳定性,使体位转移困难。	纠正马蹄畸形和足内翻,允许足跟着地。
屈拇、屈趾畸形	胫骨后肌 拇趾长屈肌 趾长屈肌	穿鞋困难;可导致足趾底部鸡眼及槌状趾畸形。	减轻穿鞋袜的困难,提高穿鞋袜的舒适度。
拇趾过伸	拇趾长伸肌	妨碍穿鞋。	

附件3 肉毒毒素注射部位和剂量

该表格主要参考《英国指南》,并根据中国医生的实践经验做了部分调整。

肌肉	起点	止点	作用	神经支配	剂量(U)	注射点确定及数量
					保妥适®	
髋屈肌和躯干肌						
腰大肌	T12—L5 横突和椎体	股骨小转子	屈髋	腰丛神经分支	150—200	在 L2、L3 和 L4 横突外侧缘用脊髓穿刺针自后向前进针。1—2 个点注射 50—60U/部位。
髂腰肌	髂窝底部	插入腰肌腱,形成髂腰肌腱,止于小转子	屈髋	腰丛神经分支	75—150	在腹股沟韧带外 1/3 下方,股动脉和髂前上棘之间进针,1 个点。
腰方肌	髂腰韧带和髂嵴	第 12 肋和 L1—5 横突	使脊柱侧弯	腰神经前支	100	从腰椎横突外侧缘,髂棘中点正上方(脊柱外侧)用脊髓穿刺针进针,2—3 个点。
髋伸肌和髋外展肌						
臀大肌	髂骨背面、骶骨、尾骨以及骶结节韧带	大转子	伸髋 髋外旋	臀下神经	很少注射	大转子和骶骨下缘之间连线的中点处进针,2—3 个点。
臀中肌	髂嵴下方骶骨的大部分区域	大转子后上角	髋外展	臀上神经	100	髂棘中点正下方约 2.5cm 处,1—2 个点。
臀小肌	臀前线和臀下线之间 髂骨宽面	大转子下外侧部分	髋外旋	臀上神经	很少注射	髂棘中点和大转子之间连线的 1/2 处进针,深达骨膜后稍微拔出一点后注射,1 个点。
膝伸肌						
股直肌	髌前下棘(直头)和髌骨(反折头)	经股四头肌和髌韧带止于胫骨结节	屈髋和伸膝	股神经	100—150	大腿前方,髌骨和髌前上棘连线注射,4 个点。
股外侧肌、 股中间肌以及股内侧肌	股骨前面	经股四头肌和髌韧带止于胫骨结节	伸膝	股神经	100—150	在大腿外侧注射 2 个点;在大腿下半部分中间位置深部注射 1 个点,在内侧注射 1—2 个点。
股内收肌和膝屈肌						
耻骨肌	耻骨上支	股骨背面,小转子下面	使髋内收,帮助屈髋	股神经	50—100	耻骨结节外 1 指,腹股沟韧带下方,股静脉内侧,1 个点。
大收肌	坐骨结节	股骨后 2/3,股骨内侧髁内收肌结节下方	内收及伸髋。主要在坐位时发挥作用	闭孔神经	100—200	股骨内侧髁和耻骨结节的连线中点处进针,2 个点。
长收肌	耻骨体,耻骨嵴和耻骨联合的下方	股骨中段背面,止于股骨嵴	使大腿内收。主要在立位时发挥作用	闭孔神经	50—100	触摸起自耻骨结节的长收肌肌腱,在结节远端 4 指处进针,2 个点。
短收肌	耻骨上支,耻骨嵴下方	股骨上段背面,小转子与股骨嵴之间	使髋内收、外旋	闭孔神经	50—100	触及起自耻骨结节的长收肌肌腱,在结节远端 4 指宽处进针,穿过长收肌,进针深度大约 5cm,1—2 个点。
股薄肌	耻骨下支	胫骨内侧髁背面的鹅足	髋内收和伸膝。屈膝时可使髋内旋	闭孔神经	80—120	耻骨结节和股骨内侧髁的中点处,进针不超过 1.2cm,3—4 个点。
半膜肌	坐骨结节	胫骨内侧髁背面的鹅足	屈膝。屈腿时可使腿内旋,伸髋	坐骨神经	100—150	半腱肌肌腱的外侧,半腱肌肌腱与股二头肌形成的“V”字形的顶端,1—2 个点。
半腱肌	与股二头肌长头起点相同	胫骨内侧髁背面的鹅足	与半膜肌相同	坐骨神经	100—150	股骨内侧髁与坐骨结节连线的中点,2—3 个点。
股二头肌长头	长头:坐骨结节	腓骨头	屈膝,使腿外旋,伸髋	坐骨神经	100—150	腓骨小头和坐骨结节的连线的中点,3 个点。
腓肌	前面外上髁的腓肌沟	向后穿过关节囊。胫骨上段内侧面	屈膝,开始屈膝时使小腿内旋	坐骨神经	30	胫骨内侧髁背面深部。向下进针达腓窝的骨内侧面,然后退出一针注射,1 个点。

肌肉	起点	止点	作用	神经支配	剂量(U) 保妥适®	注射点
小腿前外侧肌群						
胫骨前肌	胫骨外侧面上半段和骨间膜	内侧楔骨	使足背屈和内翻	腓神经	75—120	胫骨结节远端5指、胫骨外侧1指宽处进针,1—2个点。
趾长伸肌	腓骨前面上3/4	止于第二趾和第五趾的中节和末节趾骨	使足背屈	腓神经	50—80	胫骨粗隆下4指,胫骨脊外侧缘2指处,1—2个点。
拇趾长伸肌	腓骨中2/3和骨间膜	拇趾远节趾骨底	伸拇趾	腓深神经	50—60	内外侧踝的连线上方3指,胫前肌肌腱外侧进针,针朝向深部及内侧进入。
腓骨长肌	腓骨外侧面上2/3	经第五跖骨底下面和骰骨沟止于内侧楔骨和第一跖骨底	使足外翻和跖屈	腓浅神经	50—80	腓骨小头下3指,腓骨外侧处进针,1—2个点。
腓骨短肌	腓骨干下2/3	第五跖骨底	使足外翻	腓浅神经	30—40	腓骨长肌腱前面,外踝近端5指处,1—2个点。
小腿后肌群						
腓肠肌—内侧头	股骨内侧踝背面	经跟腱(AT)止于跟骨	使足跖屈和屈膝	胫神经	100	小腿后面内侧的浅层肌肉隆起处,1—3个点。
腓肠肌—外侧头	股骨外侧踝背面	经跟腱止于跟骨	使足跖屈和屈膝	胫神经	100	小腿后面外侧的浅层肌肉隆起处,1—3个点。
比目鱼肌	腓骨干背面和胫骨内侧缘	经跟腱止于跟骨	使足跖屈	胫神经	100	在腓肠肌肌腹的远端、跟腱的内前方进针,1—3个点。
拇趾长屈肌	腓骨背面,比目鱼肌下面	经距骨背面的沟止于拇趾远节趾骨	使拇趾屈曲[趾间(IP)关节和跖趾(MTP)关节],保持纵向足弓	胫神经	50	跟骨结节上方内侧5指处,在跟腱前方、向腓骨方向斜插进针,1个点。
趾长屈肌	胫骨背面	第二趾和第五趾的末节趾骨	使第2—5趾屈曲(趾间关节和跖趾关节),保持纵向足弓	胫神经	50	在胫骨平台和胫骨内踝的中点水平、胫骨的下方1指处进针。
胫骨后肌	骨间膜,以及胫骨和腓骨背面的邻近部位	舟骨粗隆和内侧楔骨	使足跖屈和内翻	胫神经	50—80	胫骨结节远端5指、胫骨内侧1指宽处进针,斜穿比目鱼肌和趾长屈肌,紧贴于胫骨后方;也可在胫骨前方进针,在小腿中下1/3处胫骨和腓骨之间进针,穿过胫前肌或趾长伸肌,通过前方的骨间膜时有突破感,然后可直接进入胫骨后肌。1—3个点。
拇趾展肌	跟骨内侧和屈肌支持带	拇趾近节趾骨底内侧	使拇趾外展、跖屈	足底内侧神经	10—20	足底内侧,第一跖骨下方1指处,1个点。
拇趾短屈肌	骰骨和胫骨肌腱	2块肌腹各止于第一趾近节趾骨底的一侧	使第一跖趾关节屈曲	足底内侧神经	10—20	在第1跖趾关节近端、拇长屈肌肌腱内侧进针,1个点。
趾短屈肌	跟骨内侧和肌间隔筋膜	第2—5趾中节趾骨	使拇趾趾间关节及其外侧的4个跖趾关节弯曲	足底内侧神经	10—20	跟骨和第3跖趾关节连线的中点处进针,触及跖骨时稍退出后注射,1个点。
上肢带肌						
斜方肌	自枕骨沿正中线向下一直到最后一个胸椎	锁骨外1/3、肩峰及肩胛冈	使肩胛骨抬高和旋转	副神经	50—75	位置表浅,颈肩之间比较大的肌肉,2—4个点。
大菱形肌	C7—T5棘突	肩胛骨内侧缘	使肩胛骨伸展	肩胛背神经	50—60	在肩胛骨下角和脊柱之间偏内侧,进针后穿过中斜方肌,1个点。
冈上肌	肩胛骨的冈上窝	肱骨大结节	使手臂外展,从0—15°,一直到超过90°	肩胛上神经	40	肩胛骨的冈上窝的中点,1个点。
冈下肌	肩胛骨背面,肩胛冈下面	肱骨大结节	使手臂外旋	肩胛上神经	50	肩胛骨冈中点下2指处,1—2个点。
肩胛下肌	肩胛骨前面	肱骨小结节	使手臂内旋	肩胛下神经	50	在脊柱旁肩胛内侧缘斜插进针,针尖朝向外侧及肩胛骨下方,1—2个点。
三角肌	肩胛冈、肩峰及锁骨	肱骨三角肌粗隆	使手臂内收,15°—90°	腋神经	50—75	在肩峰前缘下3指、中间和后缘2指处进针注射,3个点。

下续

肌肉	起点	止点	作用	神经支配	剂量(U) 保妥适®	注射点
大圆肌	肩胛骨下角的背面	肱骨小结节嵴	使手臂内收、内旋、伸展	肩胛下神经	30	沿肩胛骨外侧缘方向,肩胛下角上方3指处,刺入皮肤后朝肩峰方向进针,1个点。
小圆肌	肩胛骨外侧面	肱骨大结节的背面	内收和外旋	腋神经	30	肩峰和位于肩胛骨外侧缘的下角之间连线1/3处进针,1—2个点。
背阔肌	下6个胸椎的棘突、胸腰筋膜及髂嵴	肱骨结节间沟的底部	使上肢内收、回缩及内旋	胸背神经	80	沿腋窝后缘,距腋窝后缘3指处,用拇指和食指夹住腋后襞,在两手指之间进针,2—6个点。
前锯肌	上8条肋骨,分成3部分	肩胛骨内侧缘	使上肢前伸	胸长神经	60—70	肩胛骨下角的外侧,4—6个点。
胸大肌	锁骨和第3—8前肋	肱骨大结节	内收和内旋	胸外侧神经	75	锁骨部于锁骨中点下1指宽处水平进针;胸部部在腋前襞外侧旁开2指进针,2—6个点。
胸小肌	第3—5肋的软骨	肩胛骨喙突	拉肩胛骨向前下方,使肩降低	胸内侧神经	40	胸大肌上部的深面,进针达第3肋骨前面时稍退出后注射,1个点。
臂肌						
肱二头肌	短头:肩胛骨喙突 长头:肩胛骨孟上结节	肱二头肌腱膜	旋后和屈肘	肌皮神经	75—100	上臂中段,肌腹隆起处,内外侧肌束分别注射,2—4个点。
肱三头肌	肩胛骨和肱骨	尺骨鹰嘴	伸肘	桡神经	75—100	外侧头:肱骨三角肌粗隆稍后方;长头:腋窝后缘远端4指处;内侧头:肱骨内上近端3指处,各1个点。
喙肱肌	肩胛骨喙突	肱骨中部内侧缘	使上臂屈曲、内收	肌皮神经	40	沿肱骨上部的内侧,在喙突远端4指处,肱骨和神经血管束之间,1个点。
肱肌	肱骨远端1/2的前面	尺骨冠突	屈肘	肌皮神经	50	位于上臂中下1/3部位;肘窝皱褶线近端2指,肱二头肌肌腱及肌腹的外侧,1—2个点。
前臂伸肌						
肱桡肌	肱骨外侧髁上嵴	桡骨远端外侧面	屈肘	桡神经	50	位于肱骨的桡侧,肱二头肌肌腱与肱骨外侧髁之间连线中点,2—4个点。
旋后肌	桡骨尺骨切迹	桡骨干近端	使前臂旋后	桡神经	30—40	肱二头肌腱最远端止点的桡侧处,穿过指总伸肌后注射,1—2个点。
桡侧腕长伸肌	肱骨外侧髁上嵴远端1/3	第二掌骨(MC)底	使手在腕部伸展和内收	桡神经	30—40	肱桡肌后面,肱骨外上髁远端2指处,1—2个点。
桡侧腕短伸肌	伸肌总腱起点(肱骨外上髁)	第三掌骨底	使手在腕部伸展和内收	桡神经	20—30	桡侧腕长伸肌的后内侧,1—2个点。
尺侧腕伸肌	伸肌总腱起点	第五掌骨底	使腕关节和肘关节伸展,使手内收	桡神经	30—40	前臂中点的尺侧,位于尺骨干上,2—4个点。
指总伸肌	伸肌总腱起点	中节和远节指骨底	使腕关节和手指伸展	桡神经	30—40	前臂桡骨粗隆远端背面中部,进针深达1.2cm,2—4个点。
小指伸肌	伸肌总腱起点	第五指中节和远节指骨底	使第五指伸展	桡神经	30—40	指总伸肌内侧缘。
拇长伸肌	尺骨中1/3背面	拇指远节指骨底	使拇指的所有关节伸展	桡神经	20—30	沿尺骨桡侧缘的前臂中点进针,穿过尺侧腕伸肌后注射,1—2个点。
拇短伸肌	桡骨和骨间膜的背面	拇指近节指骨底	使拇指腕掌(CMC)关节和掌指(MCP)关节伸展	桡神经	20—25	桡骨的尺侧,腕上4指处,1—2个点。
拇收肌	骨间膜以及桡骨和尺骨的背面	第一掌骨底	使拇指和手内收	尺神经	20—40	虎口边缘,直接在第一掌骨近端进针,1个点。
示指伸肌	尺骨远端和骨间膜的背面	第一指骨背面伸指肌腱扩张部	使食指伸展	桡神经	20—30	尺骨茎突近端2指处,进针深达1.2cm,1个点。

下续

肌肉	起点	止点	作用	神经支配	剂量(U)	注射点
					保妥适®	
前臂屈肌						
旋前圆肌	肱头: 肱骨内上髁。 尺头: 尺骨冠突内侧缘	桡骨外侧面中部	使前臂旋前, 屈肘	正中神经	30—40	肱骨内侧髁与肱二头肌肌腱之间连线的中点远端2指, 1—2个点。
桡侧腕屈肌	肱骨内上髁	第二掌骨底	屈腕、屈肘	正中神经	30—40	肱骨内上髁与肱二头肌腱连线的中点远端4指处, 1—2个点。
尺侧腕屈肌	肱头: 肱骨内上髁。 尺头: 鹰嘴及其后缘上2/3	腕部的豌豆骨	使手在腕部屈曲和內收	尺神经	30—40	前臂中上1/3交界处, 尺骨桡侧2指处, 1—2个点。
指浅屈肌	肱尺头: 肱骨内上髁和尺骨冠突。桡头: 桡骨前缘上半部	内侧4指的中节指骨	近端指间(PIP)关节屈肌和掌指关节屈肌	正中神经	25—30	操作者手掌握住患者手腕掌侧面, 食指指向肱二头肌肌腱, 在食指尖的尺侧进针, 进针后穿过掌长肌, 1—2个点。
指深屈肌	尺骨近端2/3	手指末节指骨	使所有手指关节屈曲	正中神经、尺神经	30—40	小指置于尺骨鹰嘴, 环指、中指以及食指沿尺骨骨干排列, 在食指尖的尺骨尺侧缘进针注射, 1—2个点。
拇长屈肌	桡骨前面上2/3	拇指末节指骨	使拇指的所有关节屈曲	正中神经	20—30	于前臂腹侧的中点, 紧贴桡骨骨面, 穿过桡侧腕屈肌及指浅屈肌, 1—2个点。
旋前方肌	尺骨前面(远端)	桡骨远端前面	使前臂旋前	正中神经	20—30	桡骨茎突和尺骨茎突之间连线中点近端3指处, 从桡骨和尺骨的骨间筋膜进针, 1—2个点。

注: 该表格为保妥适®推荐剂量, 不适用于其他 BoNT 产品; 进针位点主要适合 EMG 和体内电刺激引导方法注射。

主要参考文献

[1] Odderson IR. Botulinum toxin injection guide[M]. Demos Medical Publishing, LLC. 2008

[2] Perotto AO. Anatomical guide for the electromyography[M]. 4th ed. Thomas publisher, LTD.2005

[3] Anthony BW, Michael PB. Clinical uses of botulinum toxins[M]. Cambrige University Press, 2007.

附件4 肢体痉挛状态A型肉毒毒素局部注射效果评估方法

1 评估A型肉毒毒素注射目标是否达到

下表列出了一些临床上常见的治疗目标以及与之对应的评价方法:

目标	建议采用的评估方法
主动活动	
改善步态形式	◆计时步行试验(timed up and go, TUG) ◆步态分析
改善步态效率	◆生理消耗指数(physiological cost index)
被动活动/护理	
方便使用矫形器/夹板	◆佩戴矫形器/夹板所需时间/需要帮助人数 ◆护理人员用NGRS或VRS评定佩戴矫形器/夹板的方便程度 ◆总的矫形器/夹板固定时间
便于保持个人清洁卫生	◆清洁所需时间/需要帮助人数 ◆护理人员用NGRS或VRS评定保持卫生的方便程度
便于穿衣	◆穿衣所需时间/需要帮助人数 ◆护理人员用NGRS或VRS评定穿衣难度
改善坐姿	◆坐到轮椅上所需时间/需要帮助人数 ◆摄像记录:由独立的评定人员评定
症状缓解	
疼痛减轻	◆NGRS ◆VRS

NGRS:数字图示评定量表(numbered graphic rating scale);VRS:口诉评分法(verbal rating scale)

另外,可以用描述的方式设定治疗目标及达到情况,或者用普遍认可的方法来评估目标达到的情况。“目标达成量表(GAS)”是将所有这些设定的目标综合起来的一种正式评价方法。

目标达成量表(GAS)

(1)定义

目标达成量表(GAS)是治疗过程中患者对个人治疗目标实现程度进行评分的方法。Kiresuk和Sherman(1968)最早介绍了用GAS评估心理问题综合干预措施治疗效果的方法。此后,GAS已被用于很多其他康复领域。实际上,每个患者都有其自己的治疗效果评价指标,用GAS标准化方法进行评分,可以方便统计分析。GAS是根据患者的具体情况确定适合患者自己的任务,围绕患者当前的表现及希望达到的表现确定级别。

GAS在概念上与标准化评价指标不同,因为在不同的时间段可以有不同的目标。由于很多临床医生习惯在固定时间点用结构式的标准化测评方法,因此,开始时比较难接受GAS。

GAS的最大优点是重点放在对患者比较重要的治疗效果上,患者能够积极参与目标的设定以及目标实现情况的评价,另一个优点是可以把很多不同项目的评分结果合并成一个总分。

由于GAS不仅取决于治疗效果,还取决于治疗人员准确预测治疗效果的能力。因此,GAS应与标准化的疗效评价方法联合应用,不能单独使用。但是,也有人主张可以用这个量表检验临床医生预测治疗效果的能力,因为这种能力对选用BoNT的过程来说必不可少。

(2)GAS的评定步骤

GAS的一个重要特征是对每个患者都事先确定治疗“成功”的判定标准,患者及其家人同意这些标准后才开始治疗,这样每个人的期望都切实可行,都有可能实现。

每个目标都按5分制评定,每个目标方面的实现程度评定如下:

如果患者达到了预期水平,评为0分。

如患者达到的水平优于预期的治疗效果,评分如下:+1(略好),+2(好很多)。

如患者达到的水平不如预期的治疗效果,评分如下:-1 (略差), -2 (差很多)。

评定目标时,可对目标的预期困难进行加权。通常设定3—4个目标,这些目标合并成一个GAS评分。

然后用下述公式算出“目标实现情况”总分:

$$GAS总分 = 50 + \frac{10 \sum (w_i x_i)}{\left[(1-\rho) \sum w_i^2 + \rho \left(\sum (w_i)^2 \right)^{1/2} \right]}$$

式中:

w_i =第*i*个目标的权重(如果权重相等,则 $w_i=1$)

x_i =评定的分数(-2—+2)

Σ =目标评分之间的预期关系

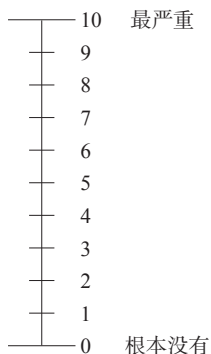
因此,实际上 GAS 总评分(“每个目标实现程度×每个目标相对权重”的总和)可转变成一个标准化的测评指标,其均数是50,标准差是10。

鉴于实际结果可能超过预期结果或不如预期结果,但其比例应该大致相等,所以在样本量达到足够多的患者时,评分应是正态分布。因此,GAS应该是一个区间变量。证明研究人群的平均GAS是50左右,可用作GAS评分的一个质量检验指标。

视觉模拟量表(VAS)和数字图示评定量表(NGRS)

图示评定量表可用于多种患者/护理人员评定项目;例如疼痛、护理工作减轻程度等。在一个10cm标尺上加上数字所得出的评分可能比用一个标准VAS得出的评分可靠。下图是一个NGRS例子。

数字图示评定量表(NGRS)



告诉患者

- ◆ 这个标尺是用来评价[症状]的
- ◆ 标尺上的分数从0一直到10,0分代表“根本没有[症状]”,分数越大,代表[症状]越重,10分代表最严重的症状。
- ◆ 问患者:“标尺上的哪个分数可以说明你今天的[症状]有多重?”

测评人员回答

- ◆ 你认为这个人能不能理解这个标尺的含义?
- 能 不能

备注

文字描述量表

有些患者对用文字描述的问卷比较容易回答。尽管文字量表适用范围较小,也不太敏感,但对某些患者可能更可靠。这种量表既可以在治疗前和治疗后使用,也可以回顾性使用,从而评价变化情况,如下所示:

用文字描述量表评估疼痛程度

下列哪一项最能说明你疼痛的严重程度? (选择一项)			
没有疼痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛

回顾性评价实例

与治疗前相比,你现在的疼痛有没有什么变化? (选择一项)				
好了很多	好了点	相同	重了点	重了很多

2 评估痉挛状态

Ashworth 痉挛量表

Ashworth 痉挛量表最初是为评估多发性硬化(MS)患者制定的,Bohannon 和 Smith(1987)改良了这个量表,添加了 1⁺这个级别,并证明用这个量表评估肘屈肌痉挛具有良好的信度。在很多 BoNT 的研究中使用了改良的 Ashworth 痉挛量表(MAS),此量表在大多数情况下都比较敏感,但评估肘关节以外的痉挛状态时,其信度有时不太理想。

改良 Ashworth 量表(MAS)	
级别	描述
0	肌张力没有增加。
1	屈、伸肢体时肌张力略增加,有“被抓住然后松开”的感觉,或到活动末端时感觉阻力稍微增大。
1 ⁺	肌张力略增加,活动中有被“抓住”的感觉,在剩下的活动范围中都略有阻力。
2	大部分活动范围中肌张力明显增加,但患部仍可以活动。
3	肌张力明显增加,被动活动困难,关节的活动范围受限。
4	患侧肢体僵硬,屈伸困难。

Tardieu 量表

Tardieu 量表最初是为了评估脑瘫儿童。Mehrholtz 等人(2005)在脑卒中后肢体痉挛状态的成年人中评估了这个量表,发现这个量表比 MAS 可靠。

Tardieu 量表对每个肌群进行评定,按特定的牵拉速度牵拉肌肉,用以下 2 个指标评定其反应:

X:肌肉反应。

Y:在慢速和快速牵拉情况下,肌肉发生反应时的角度差。

Tardieu 量表中肌肉反应的质量(X)	
级别	描述
0	在整个被动活动过程中都没有阻力。
1	在整个被动活动过程中都略有阻力,但没有在某一个角度上明显“卡住”的情况。
2	在某一个角度有明显“卡住”的感觉,被动活动肢体停顿,然后松开。
3	在某一个角度出现阵挛(在牵拉压力不变的情况下持续不到 10 秒钟)。
4	在某一个角度出现阵挛(在保持牵拉压力不变的情况下持续时间超过 10 秒钟)。
在操作上,Tardieu 量表按以下 3 种速度进行评定:	
◆V1:尽可能慢:即在这个速度下测评被动活动范围;	
◆V2:肢体部分在重力作用下落下来的速度;	
◆V3:尽可能快。	
在临床日常工作中,常常只按 V1 和 V3 进行评定,即改良 Tardieu 量表。	

3 评估功能

上下肢功能活动评估方法	
下肢	上肢
10m 行走时间*	
6 分钟行走距离*	
功能性步行量表*	九孔柱试验
纸上步行脚印分析/步态分析:测量步幅、节律、对称性	Frenchay 手臂试验*
	上肢动作研究量表*

*Wade(1992)详细描述了这些测评方法。

附件5 A型肉毒毒素局部注射记录表

医院:科别:记录日期:

患者基本情况

姓名:性别:年龄:住院号/门诊号:

发病时间:

病因:

☐ABI(获得性脑损伤)

☐SCI(脊髓损伤)

☐进展性疾病

☐血管性

☐炎症性

☐中毒

☐肿瘤

☐创伤

☐缺氧

☐退行性变

☐其他

痉挛情况描述:

☐局灶性

☐多灶性

☐区域性

☐全身性

☐左侧

☐右侧

☐上肢

☐下肢

既往主要治疗:

此次就诊主要原因:

是否推荐肉毒毒素治疗

☐是

☐否

病人是否接受该治疗

☐是

☐否

肉毒毒素治疗目标

	重要性	可能性	基线值	是否达到
主要目标:	☐	☐	☐	☐
次要目标: 1	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐

主要目标(只能选一项)

☐ 主动功能

☐ 活动能力(平衡、步态)

☐ 被动功能(容易护理)

☐ 损害度(如关节活动度)

☐ 疼痛

☐ 不自主运动

☐ 其他...

次要目标(选择所有合适的项目)

☐

☐

☐

☐

☐

☐

☐

初次评估值(基线值)

损伤评定量表	功能评定	其他
☐ MAS/Tardieu	☐ LASIS	☐ 照片/录像
☐ 关节角度	☐ ArMA	☐ GAS
☐ 功能独立性量表值	☐ 护理难度	☐ 疼痛 (Spin NR 量表)

注:具体量表可附其后

肉毒素注射					
注射日期:		操作者: 1. 2. 3.			
是否填写知情同意书		☐ 是 ☐ 否			
肌肉定位方法:		☐ 解剖标志定位 ☐ 电刺激仪 ☐ 肌电图 ☐ B超 ☐ 其他(联合)			
注射的产品:		批号:		稀释浓度: U/___ml	
注射肌肉	注射位点	每位点剂量(U)		每块肌肉总剂量(U)	
1. _____	_____	_____		_____	
2. _____	_____	_____		_____	
3. _____	_____	_____		_____	
注射总剂量:					
注射后不良反应: ☐ 发热 ☐ 肌无力 ☐ 局部出血 ☐ 心悸 ☐ 皮疹					
其他不良反应(请列明): 1. _____; 2. _____; 3. _____					
注射医生签字:			日期:		

注射后4—6周复查 合并治疗方法 ☐ 夹板固定 ☐ 戴矫形器 ☐ 运动锻炼 ☐ 调整体位 ☐ 调整坐位 ☐ 其他药物治疗	日期: _____ 应用记录: _____ _____ _____ _____ 总体治疗反应: ☐ 无效 ☐ 有效 ☐ 显效
--	--

注射后3—4个月复查 合并治疗方法 ☐ 夹板固定 ☐ 戴矫形器 ☐ 运动锻炼 ☐ 调整体位 ☐ 调整坐位 ☐ 其他药物治疗	日期: _____ 应用记录: _____ _____ _____ _____ 总体治疗反应: ☐ 无效 ☐ 有效 ☐ 显效 目标达成总结: 目标: 达成分数 1. _____ 2. _____ 3. _____
---	--

附件6 肉毒毒素治疗儿童脑性瘫痪肢体痉挛状态

1 前言

脑性瘫痪(简称为脑瘫)是指一组发生于发育中胎儿或婴儿脑的非进行性功能紊乱导致的可引起活动受限的运动和姿势发育性永久障碍。根据在日常生活中坐和行走的能力,常采用粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)把脑瘫的粗大运动功能分为5个等级,同样I级最轻,V级最严重;针对脑瘫儿童在日常生活中操作物品的能力,则采用脑瘫儿童手功能分级系统(manual ability classification system for children with cerebral palsy 4—18 years, MACS)把脑瘫的手功能分为5个等级,同样I级最轻,V级最严重。痉挛型为最常见脑瘫类型,占70%—80%。A型BoNT用于处理脑瘫儿童肢体痉挛状态将近20年,主要目标为改善功能和步态、缓解痉挛、方便护理、改善姿势和延缓外科手术等。本共识参考了《肉毒毒素治疗脑瘫儿童下肢痉挛的评估、干预和护理:国际共识声明》、《肉毒毒素治疗儿童上肢高肌张力的评估、干预和随访:国际共识声明》、《肉毒毒素治疗小儿脑瘫2006年欧洲共识》,以及其他BoNT治疗小儿脑瘫肢体痉挛状态的文献,归纳了评估、病例选择、剂量、注射技术和联合治疗方面的最佳证据,以期治疗小儿脑瘫肢体痉挛状态的临床专业人士提供参考。

2 治疗目标

BoNT注射目的主要是降低痉挛肌肉的过度活动,创造一个时间窗以提高运动和活动表现能力,其具体治疗目标和干预方案的制订推荐由医生和治疗师一起参与。BoNT治疗目标可按GMFCS、MACS大致分组:GMFCS I—Ⅲ级患儿可改善步态和功能,GMFCS Ⅲ—V级患儿可改善姿势,GMFCS V级患儿可缓解疼痛和不适、减轻护理负担;MACS I—Ⅲ级患儿可提高手的使用和功能性表现,MACS IV—V级患儿可进行症状管理(包括疼痛管理,改善外观,保持皮肤的完整性,通过缓解痉挛状态使长期畸形最小化和增加关节活动度,延缓外科矫形手术的需要,提高矫形器配戴的耐受性)。初次评估时,临床专业人士应该与患儿及其家属讨论BoNT治疗是否可达到他们所确定的目标,如果不行,则可选择其他可利用的治疗方案。

3 有效性证据与病例选择

根据美国神经病学会的证据分级,A级水平(强有力的证据)显示可缓解下肢痉挛状态和提高上肢目标性运动功能;B级水平(良好的证据)显示可增加下肢的关节活动度和肌肉长度,提高粗大运动功能,缓解上肢痉挛状态;U级水平(证据不足)显示可改善参与性表现和上肢的活动性能力。A级水平(强有力的证据)显示小腿三头肌注射可改善马蹄足或尖足步态;B级水平(良好的证据)显示小腿三头肌注射可改善有马蹄足脑瘫儿童的目标性功能;U级水平显示小腿三头肌注射治疗马蹄足优于阶段性石膏治疗;B级水平(良好的证据)显示大腿内收肌注射可控制内收肌松解术后的疼痛;A级水平(强有力的证据)显示大腿内收肌注射不能改善粗大运动功能;A级水平(强有力的证据)显示大腿内收肌+腘绳肌注射可短期延缓髋脱位,但不影响长期结果;U级水平(证据不足)显示下肢多组肌群注射可改善步态、目标和功能。对于年龄不大于5岁,痉挛状态为轻至中度,受损肢体有主动运动,有足够的抓握力量,能够参加运动强化训练,或家庭支持的患儿,可进行BoNT注射治疗以提高手的使用和功能表现;对于中至重度痉挛状态,固定挛缩,或能够耐受阶段性石膏和矫形器的患儿可进行BoNT注射治疗以改善临床症状。BoNT注射的选择基于特殊存在的症状、不正常的姿势和临床畸形,具体的病例和肌群选择可参考上述有效性证据,以及结合临床的治疗目标进行。

4 注射剂量

BoNT治疗时,应考虑痉挛状态的严重程度和治疗目标,靶肌肉的大小、部位和神经肌肉接头的分布情

况,以及之前接受BoNT注射的反应和相关的危险因素,并且应根据患儿的每公斤体重来计算总剂量。如果有假性球麻痹症状和体征、吞咽困难和呼吸问题等危险因素,应减少总剂量或避免使用。因各产品的剂量相互之间不能换算,故在说明剂量时一定要注明产品。对于GMFCS I—IV级儿童1次保妥适®注射的安全剂量是16—20U/kg,GMFCS V级儿童1次保妥适®注射的安全剂量是12—16U/kg。

5 注射技术

将BoNT注射到靶肌肉,并且尽可能多地注射到或接近靶肌肉的神经肌肉接头结合区是实现最佳临床效果的关键。动物实验显示BoNT延轴肌肉注射点的扩散的最大距离为4cm。目前常用手法、电刺激、肌电图和超声技术进行靶肌肉定位引导BoNT注射,U级水平(证据不足)显示这四种定位技术可减少不必要的毒素扩散以提高安全性。

6 联合治疗

目前没有临床试验具体证明BoNT注射后联合治疗技术的最佳类型和数量。专家的观点支持肌肉牵伸、力量训练、目标性运动训练、矫形器、阶段性石膏和姿势设定等技术联合BoNT注射对脑瘫儿童进行治疗,具体方案的选择取决于儿童及其家人的治疗目标、存在的主要症状和损伤的严重程度,以及是否需要应用康复技术获得新技能,或者采用补偿性技术改变任务或环境需求以成功达到治疗目的。

7 治疗评估

治疗评估可参考ICF的身体结构与功能、活动度和参与性三个组件。选择的评估工具要求能够明确区分固定的骨骼肌挛缩和其他原因引起的高肌张力,常用方法包括高肌张力评估工具(hypertonia assessment tools, HAT)、Tardieu量表、GMFCS、MACS、运动功能、护理需要、运动分析、功能任务分析、目标达成量表(goal attainment scale, GAS)、座椅和姿势评估等。而改良Ashworth量表是在单一速度下操作,不能描述和衡量痉挛,也不能正确区分痉挛和挛缩,因此其信度和效度有限。BoNT治疗的评估方法选择应至少包括一项身体结构&功能方面的评定(与注射部位、技术有关),以及至少包括一项功能性活动能力和参与性表现的评估方法(与治疗目标、满意度和后续治疗相关)。

8 治疗监测

在使用BoNT治疗前,应该让儿童及其家长了解BoNT注射的潜在风险、副作用和治疗中的不良事件,以及在整个注射过程中的风险,并给家长提供一份书面的对于BoNT注射后可能出现的有利/不利情况的解释说明,同时要签署知情同意书。教会家长辨别吞咽困难、发音困难、呼吸困难或呼吸性窘迫等症状。既往无研究报告BoNT注射后出现上述症状,一旦出现应及时就医。BoNT注射后1—3周内应复诊,并监测4—6个月,了解疗效,以及判断是否需要再次注射。如果注射无效,应仔细寻找原因。无效的普遍原因有:病例和肌肉选择不当、剂量应用和注射位置不准确、目标确定不实际等。如果BoNT注射有治疗价值,间隔3—6个月以上,就可再次注射。从长远来看,儿童对BoNT注射会出现继发性无效,其原因包括出现固定挛缩、肌肉纤维化或BoNT中和抗体。BoNT注射对人体的长期影响未知,但研究显示给高肌张力的幼鼠注射BoNT可改善腓肠肌的纵向生长。

9 安全性

BoNT用于脑瘫治疗将近20年的经验证明这是一种安全有效的治疗方法,该药物的局部应用、药效的暂时性和可逆性的特点有助于提高它的安全性。BoNT注射的局部不良事件发生率较普遍,约为0—30%,通

常很轻微并具有自限性,2—3周可得到缓解,其表现包括疼痛、肿胀、瘀伤和局部无力等。BoNT注射的全身性不良反应极少发生,包括恶心、乏力、膀胱失禁或功能紊乱、流感样症状和皮疹。GMFCS IV—V级脑瘫儿童和有吞咽功能障碍的儿童则有更大的风险。全身性不良反应可从注射后即刻至数周出现。注射时麻醉可能会增加全身性不良反应的发生。研究显示BoNT注射不会增加癫痫发作的风险。既往有报道两个病例接受BoNT注射后死亡,但调查显示其与BoNT的注射不相关。

主要参考文献

- [1] Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement[J]. European Journal of Neurology, 2010, 17(Suppl. 2): 9—37.
- [2] Fehlings D, Novak I, Berweck S, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement[J]. European Journal of Neurology, 2010, 17(Suppl. 2): 38—56.
- [3] Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy[J]. European Journal of Pediatric Neurology, 2006, 10: 215—225.
- [4] American Academy of Neurology. AAN classification of evidence for therapeutic intervention[HS/OL]. 2004. Available online: <http://www.neurology.org>.
- [5] Xu K, Yan T, Mai J. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy[J]. Clinical Rehabilitation, 2009, 23(9): 800—811.